

УДК 578 + 615.9

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14539138>

## БАКТЕРІАЛЬНА СТИГМЕРГІЯ В ПРОБЛЕМІ ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ

**Морозова Н.С., Лях С.І., Коробкова І.В., Головчак Г.С., Попов О.О.**

Харківський національний медичний університет

*partizanASX1984@gmail.com, morozova@gmail.com, korobkova59@ukr.net, golovchakgs@ukr.net, alexpopov2357@gmail.com*

## BACTERIAL STIGMERGY IN THE PROBLEM OF INFECTIOUS DISEASES

**Morozova N.S., Lyakh S.I., Korobkova I.V., Golovchak G.S., Popov O.O.**

Kharkiv National Medical University

*partizanASX1984@gmail.com, morozova@gmail.com, korobkova59@ukr.net, golovchakgs@ukr.net, alexpopov2357@gmail.com*

### Summary / Резюме

The development of the epidemic process of infectious diseases is largely determined by the adaptive capabilities of the pathogen. The rapid response of bacteria in response to adverse influences (antibiotics, disinfectants, etc.) is currently considered as a stigmergic self-organization of bacterial communities, which is manifested in the use of various cooperative strategies by pathogens (biofilms, changes in colonial organization, etc.). The paper presents the results of the study of microorganisms with a mobile morphotype of colonies, which were isolated from the blood of patients with clinical manifestations of typhoid fever. The obtained data correspond to the principle of self-organizational collective behavior of microorganisms in response to the action of adverse factors and indicate the need to discuss the adaptive mechanisms of bacteria from these positions.

**Key words:** *microorganisms, stigmergia, self-organization of collective behavior of bacteria, typhoid fever.*

Розвиток епідемічного процесу інфекційних захворювань значною мірою визначається адаптаційними можливостями збудника. Швидка реакція бактерій у відповідь на несприятливі впливи (антибіотики, дезінфектанти, тощо) в теперішній час розглядається як стигмергічна самоорганізація бактеріальних спільнот, що проявляється в застосуванні патогенами різних кооперативних стратегій (біоплівки, зміни колоніальної організації, тощо).

У роботі наведені результати вивчення мікроорганізмів з рухливим морфотипом колоній, які були виділені з крові хворих, що мали клінічні прояви черевного тифу. Отримані дані відповідають принципу як само організаційної колективної поведінки мікроорганізмів у відповідь на дію несприятливих факторів і вказує на необхідність обговорення адаптаційних механізмів бактерій саме з цих позицій.

**Ключові слова:** *мікроорганізми, стигмергія, самоорганізація колективної поведінки бактерій, черевний тиф.*

### Вступ

Розвиток епідемічного процесу інфекційних хвороб залежить від численної кількості факторів, і значною мірою визначається адаптаційними можливостями збуд-

ника, що дозволяють йому протистояти захисним факторам хазяїна та несприятливим впливам навколишнього середовища.

Бактерії часто застосовують складні кооперативні моделі поведінки, такі як утворення складних колоній, формування біоплівки та інших, які дають змогу впоратися з несприятливими умовами природного середовища їх перебування та розмноження. Механізми виживання бактеріальних патогенів під час перебігу інфекції — це персистування їх як в організмі людини, так і в зовнішньому середовищі, включаючи

секрецію компонентів, що інактивують зовнішній захист. Зважаючи на зазначене, мікробну клітину, яка знаходиться в організмі хазяїна або в зовнішньому середовищі, слід розглядати не автономно, а як популяцію мікробів з низкою властивостей, які не характерні для самостійних клітин [1].

Здібність мікроорганізмів швидко реагувати та адаптуватися до змін оточуючого середовища відіграє важливу роль у структуруванні мікробних спільнот, які здатні впливати на різні взаємовідносини популяції мікробів з факторами довкілля. Тобто відбувається самоорганізація колективної поведінки бактерій як захисного фактору.

Натепер відбувається перебудова мікробіологічної парадигми — перехід від уявлення про одноклітинні мікроорганізми до уявлення про мікробні колонії як цілісні «надорганізми». Це знаходить своє відображення у зростаючій зацікавленості щодо форми, рисунку, макро- і мікросструктурі бактеріальних колоній [2].

Швидка реакція бактерій у відповідь на мінливість навколишнього середовища розглядається натепер як стигмергічна самоорганізація бактеріальних спільнот, котра сприяє їхньому виживанню. Основна ідея стигмергії полягає в тому, що бактерії можуть організовуватись у спільні структури, які дозволяють їм виконувати складні колективні функції [3].

Поняття «стигмергія» введено у 1959 році французьким ентомологом П'єром-Полем Грассе, який застосував цей термін для опису організаційної поведінки термітів під час будівництва та утримання їхніх мурашників (термітників). Він спостерігав, що терміти взаємодіють між

собою через фізичний контакт і певні хімічні сигнали, що сприяють координації їхньої діяльності при будівництві складних структур [4]. З тієї пори принцип стигмергії був успішно застосований і для опису групової діяльності бактерій. Цей принцип враховує те, як індивідуальні бактерії можуть взаємодіяти і координувати свої дії, щоб досягти спільної мети або функції.

Бактерії виявляють вражаючу адаптивність до змін у їхньому середовищі, включаючи присутність антибіотиків або інших екологічних стресорів. Однією з важливих стратегій, яку вони застосовують, є зміна просторової організації, що може включати формування біофільмів або біоплівки. Тож, коли необхідно ефективно функціонувати в змінних умовах середовища або забезпечити оптимальне використання ресурсів, бактерії створюють складні структури (*patterns*). Вони змінюють свою колоніальну організацію для оптимізації виживання. Це явище відоме як адаптивна поведінка бактерій [5].

Для опису специфічних структурних форм бактеріальних колоній введено поняття «морфотип», яке допомагає класифікувати та розуміти різні форми колоніальної організації бактерій. Відомо три основні «морфотипи»: на основі розщеплення краю (Т), хірального (С) та вихор (V). До одного й того ж «морфотипу» можуть належати різні види та штами. Зміна морфотипу має адаптивний характер і може відбуватися протягом декількох днів [6, 7]. Це дозволяє бактеріям швидко реагувати на зміни в навколишньому середовищі, такі як наявність поживних речовин, конкуренція з іншими мікроорганізмами, або

вплив антибіотиків. Така пластичність є важливою для виживання і процвітання бактеріальних популяцій у різноманітних середовищах.

Архітектоніка бактеріальних колоній у низці випадків послужила критерієм для визначення таксономічної категорії бактерій. Так, на основі морфотипу V-вихор, до окремого виду було виділено *B. circulans* [8, 9].

На початку 90-х років минулого сторіччя з ґрунту та личинок комах були виділені бактерії, що формували колонії зі складною динамічною структурою, відомою як вихровий морфотип (V-тип). Спочатку ці бактерії розглядалися як представники виду *B. subtilis*, проте у 1993 році вони були перекваліфіковані в окремий рід *Paenibacillus* [10, 11].

Вивчення бактерій *Paenibacillus* з вихровим морфотипом (V-тип) дозволило висунути теорію, що ці бактерії мають соціальну рухливість, використовуючи міжклітинні тяжіння і відштовхування хемотаксису сигналізації. Хемотаксис у цьому контексті розглядається як спрямований рух бактеріальної клітини у відповідь на градієнтні концентрації хімічного агента [12]. Іншими словами у відповідь на дію антибіотиків бактерії посилюють хемотаксичну атракцію (високі концентрації речовини), щоб сформувати більші вихори. Така стратегія захищає бактерії, тому що вихори дозволяють їм створювати складні структури, де концентрація антибіотика розбавляється рідиною, яку виділяють бактерії

Таким чином, соціальна рухливість і хемотаксична атракція дозволяють бактеріям *Paenibacillus* ефективно реагувати на загрозу антибіотиків, збільшуючи шанси на виживання всієї колонії. Ця стратегія демонструє високий рівень кооперації і адаптивності бактерій, що допомагає їм виживати в умовах, які можуть бути смертельними для окремих клітин.

На моделі *E. coli* та *B. subtilis* показано, що адаптація мікробних клітин до різних стресових ситуацій (зміна середо-

вища росту, підвищення температури, наявність антибіотиків тощо) сприяє виділенню бактеріями в оточуюче середовище ряду сполук таких як полісахаридні та пептидні компоненти. Існують повідомлення, що бактерії *E. coli* та *S. typhimurium* можуть формувати рухливий «морфотип» V-вихор під впливом перекису водню ( $H_2O_2$ ). Це явище спостерігалось у мутантів, дефектних за двома головними регулюючими білками —  $Oxy^R$  та  $RpO^S$ . Формування V-вихору є відповіддю клітин на оксидативний стрес і супроводжується виділенням хемоатрактантів, таких як аспартат і глутамат. Тобто клітинна агрегація забезпечує механізм захисту клітин від пошкодження вільними радикалами та супероксидом шляхом локального зниження концентрації кисню [13].

Отже, кооперативну поведінку бактерій, що проявляється у вигляді формування складних структур колоній, можна розглядати як адаптивну реакцію на несприятливі фактори оточуючого довкілля. Цей процес демонструє, як бактерії використовують колективні стратегії для виживання та процвітання у складних і мінливих умовах, які були б згубними для окремих клітин [14].

Таким чином ефективна адаптація бактерій до несприятливих умов росту потребує самоорганізації, котра можлива завдяки комунікації бактерій, які використовують широкий набір біохімічних засобів [15].

За певних умов росту адаптовані бактеріальні види самоорганізуються в комплекси структурованих колоній, які поводяться як багатоклітинні організми [16].

Хоча численні дослідження демонструють існування рухливого морфотипу V-вихор у певних видів бактерій, таких як *B. circulans* та *Paenibacillus*, ще залишається багато питань щодо універсальності цього явища. Необхідні додаткові дослідження, щоб підтвердити припущення, що зміна морфотипу колоній під впливом стресових ситуацій може відбувати-

ся у будь-якого виду мікроорганізмів.

У цій роботі наведені результати вивчення мікроорганізмів з рухливим морфотипом V-вихор, які були виділені з крові хворих, що мали клінічні прояви черевного тифу. Вирішення питання щодо природи таких штамів є важливим не тільки з теоретичних, але й утилітарних позицій мікробіологічної діагностики інфекційних захворювань і лікування хворих.

### Методи

Обстежено 84 хворих, які надходили до інфекційного стаціонару на 5 — 15 день захворювання. Загальними клінічними ознаками у всіх пацієнтів були лихоманка (38,8°C — 39,4°C), головний біль, слабкість, нудота, збільшення печінки, а в двох випадках — і селезінки.

При бактеріологічному дослідженні крові хворих, взятої на піку підйому температури, у шести з них були виділені гемокультури з незвичною архітектонікою колоній. Складні, зі специфічним мікрівзерунком колоніальні структури (*patterns*), що активно мігрують по твердих і напівтвердих поверхнях м'ясо-пептонного агару.

Потенціал стигмергічної поведінки колоній вивчали методом фазово-контрастної мікроскопії на м'ясо-пептонному агарі, попередньо витриманому при кімнатній температурі для видалення залишку вологи.

Ферментативну активність гемокультур вивчали за 30 біохімічними тестами. Серотипування проведено в реакції аглютинації адсорбованими O-, H-, Vi- діагностичними сироватками.

Чутливість до антибіотиків (оксацилін, бензилпеніцилін, гентаміцин, ципрофлоксацин, тобраміцин, тетрациклін, хлорамфенікол) досліджували з використанням автоматичного бактеріологічного аналізатора.

**Мета роботи** — вивчення природи виділених від хворих гемокультур з рухливим морфотипом колоній «V-вихор» з позицій самоорганізуючого принципу

стигмергії.

### Результати вивчення

Виділені з крові хворих, що мали клінічні прояви черевного тифу, штами демонстрували рухливість на м'ясо-пептонному агарі за типом морфотипу «V-вихор», яка відповідає сучасному уявленню щодо самоорганізуючого принципу стигмергії.

Дослідження складного бактеріального формування на твердій поверхні агару дозволило виявити у всіх вивчених штамів різноманіття гілчастих структур. Усі гілки створені провідною колонією в вигляді «краплі», котра давала бічні відгалуження, кожне з власною провідною «краплею» (фото 1).

Під час активної поверхневої міграції клітин відбувається утворення «вихорів», які складаються з одиночних або множинних шарів бактерій, що обертаються в унісон. Спостерігаються «вихори» з порожнім ядром у вигляді «рогалика» (фото 2).

Після формування кількість клітин у «вихорі» збільшується, «вихор» розширюється та пересувається як самостійна одиниця. У міру того як клітини мігрують поверхнею середовища, вони утворювали борозну, по якій мігрували наступні клітини. Бактеріальні клітини також містяться в борознах, які залишилися після пересування «вихорів». Це призводить до створення поверхні, що роїться, та колоній, які швидко розростаються і характеризуються повторними рисунками концентричних кіл, розташованими впоперек рою. При цьому ні одиночні клітини, ані група клітин, які рухаються, не виходять за межі борозни. Тільки «вихори», сформовані в борознах, можуть вийти за їхні межі та створити нову гілку. (фото 3, 4, 5).

При мікроскопічному спостереженні відмічено, що сформована дочірня субколонія залишається нерухомою протягом 30 хвилин після генерації, а потім починає мігрувати.

Усі досліджені штами гемокультур

морфотипу «V-вихор» були грам-негативними палички, що не утворюють спори, ферментують глюкозу, маніт, мальтозу, сахарозу з утворенням газу, не продукують індол, не розріджують желатин.

В результаті серотипування за допомогою набору аглютинуючих O-, H- та Vi-діагностичних сироваток у двох штамів виявлені групові сальмонельозні антигени, а у одного — монорецепторні групи D-09, O-12, H-d. Інші культури були інаглютинабельні.

В процесі вивчення чутливості до антибіотиків гемокультур з рухливим морфотипом колоній відмічено, що всі штами були стійкими до оксациліну, бензилпеніциліну, гентаміцину, тетрацикліну, хлорамфеніколу. Тільки два штами виявили чутливість до ципрофлоксацину.

Заслужують на увагу дані про виживання штамів рухливого морфотипу в умовах різних температурних режимів під час тривалого зберігання. В якості контрольного використовували штам *S. typhi*.

З цією метою культури посіяні на м'ясо-пептонному агарі залишали на зберігання при кімнатній температурі (+18°C — +22°C), у термостаті (+37°C), у рефрижераторі (+4°C — +6°C). Висіви проводили щомісяця з усіх проб протягом 10 місяців (термін спостереження).

В результаті проведених досліджень відмічено, що рухливі культури при всіх зазначених режимах зберігання лишалися життєздатними протягом усього терміну спостереження. В той час як контрольна культура *S. typhi* втратила життєздатність на 3-ю добу зберігання в термостаті, на 5-у добу — при кімнатній температурі та на 11-ту добу — у рефрижераторі.

Натепер активно обговорюється питання щодо природи мікроорганізмів з рухливим морфотипом колоній. Ряд дослідників феномен міграції колоній розглядається з позицій кооперативної поведінки бактерій як адаптаційної реакції на несприятливі впливи різних факторів довкілля [17].

У наших дослідженнях всі штами з «рухливим морфотипом колоній» піддали пасируванню в м'ясо-пептонному та жовчному бульйонах. Після кожних двох пасажів проводили висів на м'ясо-пептонний агар з метою відбору нерухомих колоній. В результаті пасирування при всіх варіантах в різні терміни (5 — 8 пасаж) у вивчених штамів відмічено рост «нерухомих» колоній, які були ідентифіковані як *S. typhi*. Всі ревертанти характеризувалися множинною антибіотикорезистентністю.

Відмічено, що ревертанти рухливого морфотипу відрізняються схильністю до трансформації в морфотип «V-вихор». Зважаючи на це, можна припустити, що ревертанти можуть обумовлювати рецидиви хвороби, а в довкіллі підтримувати зберігання осередку інфекції.

### Обговорення

Здатність мікробів швидко відчувати та адаптуватися до змін оточуючого середовища проявляється в структуруванні мікробних спільнот, позначеному як феномен стигмергії.

Наразі з фундаментальних і практичних точок зору досліджено механізм спонтанного формування паттерна, тобто самоорганізації бактерій.

Різноманітні механізми бактеріальної стигмергії ретельно вивчені на бактеріальних клітинах *B. subtilis*, *P. mirabilis*, які утворюють на агарі колонії, що рояться [18].

Відмічено також, що багато які бактеріальні спільноти здатні активно мігрувати твердими та напівтвердими поверхнями за допомогою складної багатоклітинної стигмергічної поведінки. Є повідомлення щодо формування подібних структур у *S. typhimurium*, *S. typhi* [19].

Штами *S. typhi* представляють особливий інтерес як внутрішньоклітинний патоген людини, що спричиняє як гостру так і хронічну інфекцію з різними проявами захворювання тільки у людини.

Слід відмітити, що більшість пацієнтів після перенесеної інфекції черевного тифу одужують, повністю звільня-

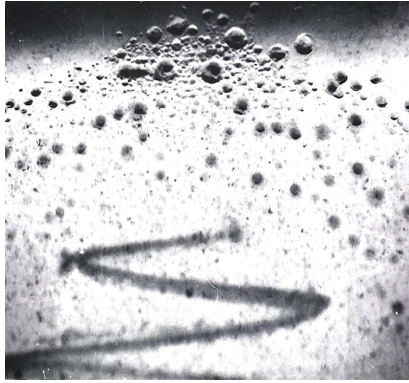


Фото 1. Дослідження складного бактеріального формування на твердій поверхні агару дозволило виявити у всіх вивчених штамів різноманітні гілчасті структури. Усі гілки створені провідною колонією в вигляді «краплі», котра давала бічні відгалуження, кожне з власною провідною «краплею».

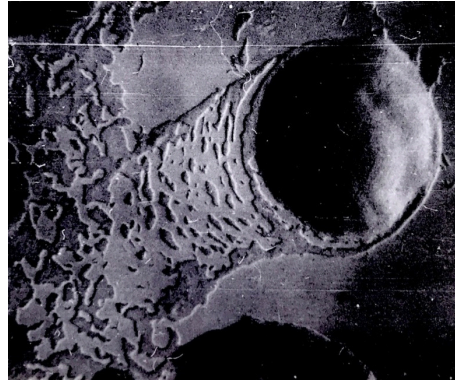


Фото 2. Під час активної поверхневої міграції клітин відбувається утворення «вихорів», які складаються з одиночних або множинних шарів бактерій, що обертаються в унісон. Спостерігаються «вихори» з порожнім ядром у вигляді «рогалика».



Фото 3. Після формування кількість клітин у «вихорі» збільшується, «вихор» розширюється та пересувається як самостійна одиниця. У міру того як клітини мігрують поверхню середовища, вони утворювали борозну, по якій мігрували наступні клітини

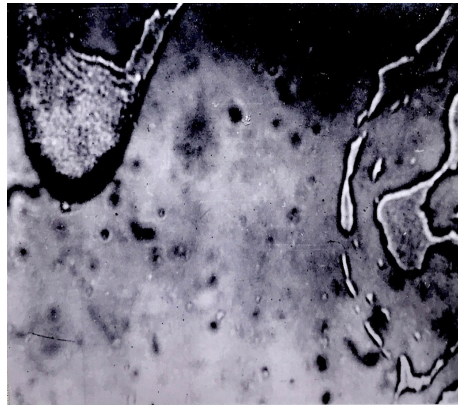


Фото 4. Бактеріальні клітини також містяться в борознах, які залишилися після пересування «вихорів». Це призводить до створення поверхні, що роїться, та колоній, які швидко розростаються і характеризуються повторними рисунками концентричних кіл, розташованими впоперек рою.

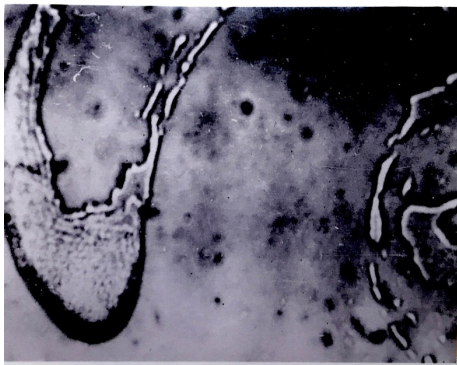


Фото 5. Жодна з одиночних клітин, ані група клітин, які рухаються, не виходять за межі борозни. Тільки «вихори», сформовані в борознах, можуть вийти за їхні межі та створити нову гілку.

ючись від збудника. Проте близько 5 — 10 % інфікованих можуть лишатися дов-

готривалими носіями [20]. Низкою досліджень показано, що *S. typhi* часто асоціюється з наявністю жовчних каменів у безсимптомних носіїв патогена, котрий колонізується та зберігається у вигляді біоплівки на жовчних каменях [21]. Незважаючи на лужний характер жовчі у жовчному міхурі створення біоплівки дозволяє постійно відкидати та долучати окремі клітини, що сприяє розповсюдженню бактерій з сечею та фекаліями [22, 23].

У *S. typhi* в лабораторних умовах на поживних середовищах із вмістом сорбіту відмічена рухливість колоній, яка була визначена як інвазійний фактор [24]. До того ж зроблено висновок, що рухливість є важливим бактеріальним фактором вірулентності, який сприяє колонізації кишечника та ініціює інфікування людини [19]. Автори дійшли висновку, що роїння *S. typhi* може представляти еволюційно закріплену поведінку *S. typhi*. Потім *S. typhi* адаптується та зберігається в жовчному міхурі, де не потрібна висока рухливість, а в подальшому призводить до

виходу в сечу та фекалії.

Проведені дослідження виявили відмінності у здатності до поверхневого роїння, тобто рухливості колоній *S. typhi*, виділених тільки з крові. Це дозволило авторам припустити, що гемо- та копрокультури *S. typhi* мають різну фізіологію на стадії інвазійної інфекції (кров) і гострої інфекції (фекалії). Такого роду припущення знайшли пояснення в дослідженнях Sheppard M, et al., Richter-Dahffors A, et al. [25, 26], які вважають, що *S. typhi* здатні проникати в стінку кишечника та реплікуватися всередині макрофагів і інфікованих фагоцитів [27]. Реплікація бактерій всередині макрофагів в печінці та селезінці призводила до виходу патогенів у кровотік. Збудник пізніше вторгається до жовчного міхура і призводить до бактеріального виходу в сечу та фекалії, що сприяє хронізації інфекційного процесу [28, 29]. Можливо *S. typhi* набувають різної метаболічної активності та фенотипів для колонізації і персистенції. Хоча такий висновок припускає, що рухливість бактерій може відігравати певну роль у системному вторгненні *S. typhi* до організму людини, для підтвердження цієї гіпотези потрібно більш глибоке вивчення даного феномену.

Вперше виділені з крові хворих, які мали клінічні прояви черевного тифу, штами бактерій, що характеризуються рухливістю роїння на агарі, здатністю до реверсії в *S. typhi*, ставлять питання про їхню природу та роль в інфекційному процесі. Феномен рухливості колоній таких культур можна вважати ідентифікаційною ознакою таких гемокультур. Розуміння природи бактеріальних стигмергуючих систем може призвести до розробки нових стратегій боротьби зокрема з черевним тифом, його бактеріологічної діагностики, формуванням бактеріального носійства.

Принципова схожість вивчених гемокультур по морфології колоній, здатних мігрувати на поверхні м'ясо-пептонного агару, множинній антибіотикорезистентності, довготривалому виживанні за

різних температурних режимів, можливість селекції нерухомих колоній від рухливих, з таксономічними ознаками *S. typhi*, ставить на обговорення питання щодо природи гемокультур з «рухливим морфотипом» колоній та їхньої ролі в інфекційному процесі.

Отримані дані відповідають принципу стигмергії як самоорганізованої колективної поведінки мікроорганізмів у відповідь на вплив різних факторів довкілля. Хоча принцип стигмергії ще не є основоположним щодо трактування колективної самоорганізації бактерій, проте отримані на клінічних ізолятах дані свідчать про необхідність обговорювати адаптаційні механізми бактерій саме з цих позицій.

Сучасний рівень знань дозволяє припускати, що існує багато ще не вивчених пристосувальних механізмів виживання патогенів у несприятливих умовах, виявлення та вивчення яких може сприяти новим підходам до діагностики і лікування інфекційних хвороб.

### Висновки

1. Виділені із крові хворих з довготривалою гарячкою шість штамів мікроорганізмів з рухливим морфотипом «V-вихор» колоній характеризувалися множинною стійкістю до антибіотиків, довгими термінами виживання при різних режимах зберігання та здатністю до реверсії в *S. typhi*.
2. Вивчені штами за сукупністю інформації можна розглядати як організаційний принцип колективної поведінки бактерій у відповідь на вплив несприятливих факторів зовнішнього середовища.
3. Факт виділення мікроорганізмів з рухливим морфотипом колоній із клінічних ізолятів ставить на обговорення питання щодо їхньої природи з позицій бактеріальної стигмергії та може сприяти новим підходам до діагностики та лікування інфекційних хвороб.

## References/Література

1. Deretic V. In: Persistent bacterial infections. Washington, ASM press, 2000, p. 305-326.
2. Sirota-Madi A, Olender T., Helman Y., et al. Genome sequence of the pattern forming *Paenibacillus vortex* bacterium reveals potential for thriving in complex environments. *BMC Genomics*, 2010, 11: 710.
3. Gloag E.S., Turnbull L., Whitchurch C.B. Bacterial stigmergy: an organizing principle of multicellular collective behaviours of bacteria. *Scientifica* (Cairo). 2015, article ID 387342.
4. Ben-Jacob E. Social behavior of bacteria: from physics to complex organization. *Eur. Phys. J. B* 65, 2008, p. 315-322.
5. Grassé, P.-P. (1959). La reconstruction du nid et les coordinations inter-individuelles chez *Bellicositermes natalensis* et *Cubitermes* sp. La théorie de la stigmergie: Essai d'interprétation du comportement des termites constructeurs. *Insectes Sociaux*, 6, 41–81
6. Fuqua C., Winans S.C., Greenberg E.P. Census and consensus in bacterial ecosystems: the LuxR-LuxI family of quorum-sensing transcriptional regulators. *Ann. Rev. Microbiol.* 1996. 50. P. 727-751.
7. Kaiser D., Losick R. How and why bacteria talk to each. *Cell*. 1993.73. p. 873-887.
8. Ford W.W. Studies on aerobic spore-bearing non-pathogenic bacteria. *J. Bacteriol.* 1. P. 518-526.
9. Smith N.R., Clark F.E. Motile colonies of *Bacillus alvei* and other bacteria. *J. Bacteriol.* 1938. 35. P. 59-60.
10. Ben-Jacob E. Bacterial self-organization: co-enhancement of complexification and adaptability in a dynamic environment. *Philos Trans. a Math. Phys. Eng. Sci.* 2003. 361 (1807). P. 1283-1312.
11. Ouyang J., Pei Z., Lutwick L. et al. Case report: *Paenibacillus thiaminolyticus*: a new cause of human infection, inducing bacteremia in a patient on hemodialysis. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2008. 38 (4). P. 393-400.
12. Ben-Jacob E., Cohen I., Gutnick D. Cooperative organization of bacterial colonies: from genotype to morphotype. *Ann. Rev. Microbiol.* 1998. 52: 779-806.
13. Budrene EQ, Berg HC. Dynamics of formation of symmetrical patterns by chemotactic bacteria// *Nature*. 1995. 376. P. 49–53.
14. Ben-Jacob E., Shochet O, Tenenbaum A, Cohen I., Generic modeling of cooperative growth patterns in bacterial colonies. 1994. *Nature* 368: 46-49.
15. Berg HC., Tedesco PM. Transient response to chemotactic stimuli in *Escherichia coli*.// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1975. 72. P. 3235–3239.
16. Ben-Jacob E., Genenbaum A, Schochet O., Avidan Q. Holotransformation of bacterial colonies and genome cybernetics.// *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*.// 1994. 202 (1-2). P. 1–47.
17. J. Y. Wakano, S. Maenosono, A Komoto, N. Eiha, Y. Yamaguchi. Self-Organized Pattern Formation of a Bacteria Colony Modeled by a Reaction Diffusion System and Nucleation Theory. *Phys. Rev. Lett.*90, 258102 — Published 23 June 2003
18. A. Komoto, K. Hanaki, +3 authors, K. Yamamoto. Growth dynamics of *Bacillus circulans* colony. *Journal of Theoretical Biology*. 7 November 2003. DOI 10.1016/S0022-5193 (03)00224-8.
19. Chelvam K.K., Chai L.C., Thong K.L. Variations in motility and biofilm formation of *Salmonella enterica* serovar Typhi. *Gut Pathog.* 6 (2). 2014. doi: 10.1186/1757-4749-6-2.
20. Crawford RW, Reeve KE, Gunn JC. Flagellated but not hyperfimbriated *Salmonella enterica* serovar Typhimurium attaches to and forms biofilms on cholesterol-coated surfaces. *J. Bacteriol.* 2010. 192 (12).2981-2990. doi: 10.1128/JB.01620-09.
21. Crawford RW, Rosales-Reyes R, Ramirez-Aguilar ML et al. Gallstones play a significant role in *Salmonella* spp. Gallbladder colonization and carriage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107 (9): 4353-4358.
22. Costerton J.W., Lewandowski Z., Caldwell D.E., Korber D.R., Lappin-Scott H.M. Microbial biofilms. *Annu Rev Microbiol.* 1995; 49: 711-745. doi: 10.1146/annurev.mi.49.100195.003431.
23. Shirtliff ME, Mader JT, Camper AK. Molecular interactions in biofilms. *Chem Biol.*2002; 9 (8): 859-871. doi: 10.1016/S1074-5521 (02)00198-9.
24. Liu SL, Ezaki T, Miura H et al. Intact motility as a *Salmonella* Typhi invasion-related factor. *Infect Immun.* 1988; 56 (8): 1967-1973.
25. Sheppard M, Webb C, Heath F, et al. Dynamics of bacterial growth and distribution within the liver during *Salmonella* infection. *Cell Microbiol.* 2003; 5 (9): 593-600.
26. Richter-Dahlfors A, Buchan AMJ, Finlay BB. Murine salmonellosis studied by confocal microscopy: *Salmonella* Typhimurium resides intracellularly inside macrophages and exerts a cytotoxic effect on phagocytes in vivo. *J Exp Med.* 1997; 186 (4): 569-580.
27. Vazquez-Torres A, Jones-Carson J, Вдumler AJ, et al. Extraintestinal dissemination of *Salmonella* by CD-18-expressing phagocytes. *Nature*. 1999; 401 (6755): 804-808.
28. Mutoz-Elnas EJ, McKinney JD. Carbon metabolism of intracellular bacteria. *Cell Microbiol.* 2006; 8 (1): 10-22.
29. Monack DM, Mueller A, Falkow S. Persistent bacterial infections: the interface of the pathogen and the host immune system. *Nat Rev Microbiol.* 2004; 2 (9): 747-765.
30. *Bellicositermes natalensis* et *Cubitermes* sp. La th